



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRA

(51) Classification internationale des brevets ⁶ :

A61K 9/00

A1

(11)

WO 9609036A1

(43) Date de publication internationale: 28 mars 1996 (28.03.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01053

(22) Date de dépôt international: 4 août 1995 (04.08.95)

(30) Données relatives à la priorité:

94/11381

23 septembre 1994 (23.09.94)

FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-
TOIRE INNOTHERA, SOCIETE ANONYME [FR/FR]; 10,
avenue Paul-Vaillant-Couturier, F-94111 Arcueil (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MEIGNANT, Cather-
ine [FR/FR]; 42-52, rue de l'Aqueduc, F-75010 Paris (FR).
STENGER, Eric [FR/FR]; 10, avenue des Chardons, F-
94800 Villejuif (FR).(74) Mandataire: DUPUIS-LATOURE, Dominique; Cabinet
Bardehle, Pagenberg & Partner, 7, boulevard de Sébastopol,
F-75001 Paris (FR).(81) Etats désignés: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE,
HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LR, LT, LV, MD, MN, MX,
NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, UA, UG, US,
UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: THERAPEUTIC VITAMIN-CALCIUM COMBINATION IN UNITARY GALENIC TABLET FORM, METHOD FOR
PREPARING SAME AND USE THEREOF(54) Titre: ASSOCIATION THERAPEUTIQUE VITAMINO-CALCIQUE SOUS FORME GALENIQUE UNITAIRE DE COMPRIMES,
SON PROCEDE D'OBTENTION ET SON UTILISATION

(57) Abstract

A therapeutical combination including elemental calcium and at least one vitamin D as the combined active principles, and further containing at least one dry and wet binder combined in a synergistic amount with at least one diluent, at least one binder and at least one lubricant, at least one of said diluent and said binder being a sweetener. The ratio of elemental calcium to vitamin D, expressed in mg of elemental Ca per IU of vitamin D, is advantageously 1-1.5, preferably 1.2-1.3.

(57) Abrégé

Cette association thérapeutique comprend comme principes actifs associés du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D. Elle renferme en outre au moins un liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins un diluant, au moins un liant et au moins un lubrifiant, l'un au moins dudit diluant et dudit liant étant un édulcorant. Avantageusement, le rapport du calcium sous forme élémentaire à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, est compris entre 1 et 1,5, préférentiellement entre 1,2 et 1,3.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovenie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés, son procédé d'obtention et son utilisation

La présente invention concerne une nouvelle association thérapeu-
5 tique vitamino-calcique, son procédé d'obtention et son utilisation.

On connaît de nombreuses associations vitamino-calciques pour combattre diverses maladies.

Les effets thérapeutiques liés à l'administration conjointe de calcium et de vitamine D sont bien connus, comme cela est relaté par
10 exemple dans les articles de Marie C. Chapuy et coll. — Effect of Calcium and Cholecalciferol Treatment for Three Years on Hip Fractures in Elderly Women, *British Medical Journal*, 308, 1081-1082 (23 avril 1994), de Marie C. Chapuy et coll. — Vitamin D3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women, *New England Journal of*
15 *Medicine*, 327, 1637-1642 (3 décembre 1992) et dans l'article intitulé Supplementation with Vitamin D3 and Calcium Prevents Hip Fractures in Elderly Women, *Nutrition Reviews*, Vol. 51, 6, pp. 183-185.

Ces articles montrent également la variabilité des effets thérapeutiques de l'association en fonction du dosage de calcium et de la vitamine D, avec une dose journalière optimale se situant, pour une indication dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose, aux alentours de 1000 à 1200 mg de calcium élément et 800 UI de vitamine D3.
20

Le calcium et la vitamine D sont généralement administrés au patient simultanément, mais sous des formes distinctes, par exemple des comprimés d'un sel de calcium et des gouttes de vitamine D.

En effet, les sels de calcium acceptables du point de vue pharmaceutique et la vitamine D présentent, chacun en ce qui les concerne, des caractéristiques très spécifiques du point de vue de la galénique (voir notamment le EP-A-0 413 828 qui concerne une préparation stabilisée de vitamine D3 destinée à potentialiser la stabilité du principe actif), ce qui conduit à un conditionnement sous des formes séparées.

10 Mais ceci rend difficile le respect des doses absolues et relatives de calcium et de vitamine D, et donc l'observance correcte du traitement, en particulier sur une longue période.

Il a été déjà proposé des associations calcium et vitamine D sous une même forme, par exemple par le WO-A-94 06435 (procédé de traitement gynécologique utilisant notamment une combinaison de vitamine D et de calcium), le WO-A-92 19251 (association de vitamine D avec du calcium pour combattre l'ostéoporose, plus particulièrement sous forme buvable), le EP-A-0 197 514 (composition pharmaceutique comprenant une hormone parathyroïde ou un fragment physiologiquement actif de celle-ci en combinaison avec de la vitamine D hydroxylée ou un sel de calcium non toxique pour augmenter la masse osseuse) ou encore le DE-A-42 12 122 (élément basse calorie à base de protéines, d'un sel de calcium et de vitamine D).

25 Mais dans ces formes connues les proportions entre calcium et vitamine D sont généralement assez éloignées des proportions optimales souhaitables indiquées notamment dans la littérature précitée.

Ces formes connues correspondent d'ailleurs souvent plus à des suppléments vitamino-calciques (suppléments alimentaires ou spécialités "OTC" vendues sans prescription médicale) qu'à de véritables spécialités pharmaceutiques à visée thérapeutique destinées à prévenir ou traiter des affections telles que l'ostéoporose avec une posologie précise.

Il existe ainsi à l'heure actuelle un besoin de pouvoir disposer d'une association vitamino-calcique comportant, sous une seule et même forme, un dosage relatif optimal entre calcium et vitamine D, tout particulièrement pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Mais du fait de la nature des sels de calcium disponibles acceptables du point de vue pharmaceutique, il est relativement difficile d'associer du calcium sous forme élémentaire avec de la vitamine D dans certains dosages spécifiques. Ceci est particulièrement vrai si l'on désire obtenir des comprimés par un procédé de fabrication par compression directe. Les contraintes des principes actifs, à savoir le calcium sous forme élémentaire et la forme de vitamine D, ne permettent alors pas une mise en oeuvre directe.

La présente invention résout les problèmes mentionnés ci-dessus en proposant une association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés, comprenant comme principes actifs associés du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, caractérisée en ce qu'elle renferme, en outre, au moins un liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins un diluant, au moins un liant et au moins un lubrifiant, l'un au moins dudit diluant et dudit liant étant un édulcorant.

La présente invention a également pour objet un procédé d'obtention d'une association thérapeutique vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, qui est caractérisé en ce qu'il consiste : (a) à granuler le calcium sous forme élémentaire avec un liant à sec et en milieu humide ; (b) à prémélanger la vitamine D avec un liant édulcorant dans une étape séparée ; (c) à mélanger dans une autre étape séparée un diluant édulcorant, un liant édulcorant supplémentaire et un arôme avec les produits des étapes (a) et (b) tout en ajoutant un lubrifiant ; (d) à comprimer éventuellement le mélange sur presse rotative.

L'invention se rapporte aussi à l'utilisation de la nouvelle association thérapeutique vitamino-calcique pour combattre l'ostéoporose.

L'invention est également relative aux caractéristiques ci-après :

- le rapport du calcium sous forme élémentaire à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, est compris entre 1 et 1,5, de préférence entre 1,2 et 1,3 ;
- le calcium sous forme élémentaire provient d'un sel de calcium choisi parmi le carbonate de calcium, le pidolate de calcium, le lactate de calcium, le citrate de calcium, le gluconate de calcium, le

- chlorure de calcium, le glucoheptonate de calcium, le glycérophosphate de calcium et le phosphate de calcium ;
- la vitamine D est choisie parmi la vitamine D2 ou ergocalciférol, la vitamine D3 ou cholécalciférol ou un mélange de celles-ci ;
 - 5 — le comprimé appartient au groupe comprenant les comprimés à croquer, les comprimés sécables, les comprimés à sucer, les comprimés à mâcher, les comprimés dispersibles et les comprimés pour suspension buvable ;
 - l'un au moins dudit diluant édulcorant et dudit liant édulcorant est
 - 10 un agent de saveur propre à améliorer les caractéristiques gustatives de l'association, avantageusement un polyol, notamment choisi parmi le mannitol, le sorbitol, le xylitol et le maltitol ;
 - le liant à sec et en milieu humide est choisi parmi une cellulose, la maltodextrine et la polyvinylpyrrolidone ;
 - 15 — le lubrifiant est choisi parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de coton hydrogénée et le béhénate de glycérol ;
 - l'association renferme en outre un agent aromatisant et/ou un acidifiant et/ou un édulcorant supplémentaire.choisi parmi le saccharinate de sodium, le cyclamate de sodium et l'aspartame ;
 - 20 — l'association vitamino-calcique répond à la formule générale :
- | | |
|-------------------------------------------|----------|
| Calcium (carbonate de) | 1 250 mg |
| (Quantité correspondant à calcium élément | 500 mg) |
| Cholécalciférol | 4 mg * |
| 25 Xylitol | 661 mg |
| Sorbitol | 500 mg |
| Polyvinylpyrrolidone | 45 mg |
| Arôme (citron, orange, etc.) | 20 mg |
| Stéarate de magnésium | 20 mg |
| 30 (* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g), | |
- ladite formule correspondant à un comprimé terminé à 2 500 mg.

◇

35 Divers avantages et caractéristiques de la présente invention res-

sortiront d'un exemple de réalisation ci-après.

Dans cet exemple, l'association de l'invention se présente sous forme d'un comprimé à croquer de formule suivante (pour un comprimé terminé à 2500 mg) :

5

Calcium (carbonate de)	1 250 mg
(Quantité correspondant à calcium élément	500 mg)
Cholécalciférol	4 mg*
Xylitol	661 mg
10 Sorbitol	500 mg
Polyvinylpyrrolidone	45 mg
Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
Stéarate de magnésium	20 mg
(* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g)	

15

Le carbonate de calcium est du type SCORALITE 1B[®], SCORA ; il s'agit d'une poudre blanche de granulométrie très fine d'un diamètre moyen de 12 micromètres environ, de densité élevée ($d = 1,3 \text{ g/cm}^3$ environ) présentant un mauvais écoulement et une mauvaise aptitude à la compression.

20

La vitamine D est du cholécalciférol (type 100 CWS[®], ROCHE) ; il s'agit d'une poudre granuleuse, de diamètre moyen de 200 micromètres environ, de couleur jaunâtre, dosée à 100 000 UI par gramme.

La présence de DL- α -tocophérol (environ 0,2 % m/m de vitamine E) lui confère une grande stabilité et empêche son oxydation.

25

Le diluant-édulcorant utilisé dans l'invention est de préférence du xylitol de type XYLITAB 300[®], FINNSUGAR. Ce xylitol est un polyol de saveur sucrée (équivalente à celle du saccharose), procurant une agréable sensation de fraîcheur dans la bouche, il est acariogène et très peu calorique (2,4 Kcal/g contre 4 Kcal/g pour le saccharose). Cette sensation agréable permet une meilleure observance du traitement par le patient. Ce xylitol utilisé possède des propriétés de comprimabilité supérieures à celles du xylitol standard.

30

Ce composé se présente sous la forme d'une poudre granuleuse, cristalline blanche, d'un diamètre moyen de 250 micromètres.

35

Le liant-édulcorant utilisé dans la présente invention est en particulier du sorbitol (de type NEOSORB P 60 W[®], ROQUETTE). Ce polyol se présente sous la forme d'une poudre granuleuse blanche, d'un diamètre moyen de 200 micromètres et possède d'excellentes propriétés liantes en compression. Le sorbitol est de saveur sucrée (70 % de celle du saccharose), acariogène et peu calorique (2,4 Kcal/g).

Le liant de la présente invention est, de préférence, de la polyvinylpyrrolidone (de type KOLLIDON K 30[®], BASF) ; il se présente sous la forme d'une poudre blanchâtre granuleuse et possède de très grandes propriétés liantes en granulation humide. La valeur de la constante K caractérise les polyvinylpyrrolidones solubles et dépend de leur solubilité relative.

L'aromatisant est particulièrement un arôme citron (SBI) ; il se présente sous forme d'une poudre fine, jaunâtre, composée d'huiles essentielles atomisées sur de la maltodextrine. De nombreux essais réalisés durant la mise en oeuvre de la présente invention qui ont comparé différents arômes ont montré que l'arôme citron convenait parfaitement bien au masquage du goût crayeux du carbonate de calcium et qu'il s'associait agréablement à la sensation de fraîcheur apportée par le xylitol.

Le lubrifiant est généralement du stéarate de magnésium se présentant sous forme d'une poudre fine, blanchâtre, permettant d'éviter le phénomène de grippage au niveau des matrices des presses à comprimer quand l'association vitamino-calcique de la présente invention est sous forme de comprimés.

La quantité de calcium élémentaire par prise sera, de préférence, de 500 mg, ce qui correspond à 1250 mg de carbonate de calcium.

La quantité de cholécalciférol est de 4 mg par prise, ce qui correspond à 400 UI d'une vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g. En pratique, la quantité de cholécalciférol par comprimé dépend du dosage de la matière première utilisée.

Ces doses correspondent notamment à la posologie optimale indiquée par les publications mentionnées plus haut, tant en valeur absolue (doses journalières de calcium et de vitamine D3, respectivement) que relative (ratio calcium/vitamine de l'ordre de 1,25 mg de Ca élé-

ment par UI de vitamine D).

Les nombreux essais des formules de cet exemple ont permis d'optimiser les quantités des différents excipients.

Pour obtenir un comprimé à croquer au goût le plus agréable, l'ap-
5 port en liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins le diluant édulcorant, au moins le liant édulcorant et au moins le lubrifiant doit être important. Dans le cas d'un comprimé, celui-ci aura généralement une masse de 2500 mg.

Dans certaines formes de mise en oeuvre de la présente invention,
10 on utilise une quantité de xylitol d'environ 661 mg, qui correspond à la quantité nécessaire à incorporer pour obtenir le meilleur masquage de goût du carbonate de calcium sans pour autant diminuer la compré-
mabilité du mélange, les propriétés du xylitol en compression étant moyennes.

15 Le sorbitol est utilisé à raison d'environ 500 mg car il s'agit de la quantité nécessaire à incorporer pour obtenir une parfaite reproducti-
bilité de la fourchette de résistance à la rupture, paramètre critique dans le cas des comprimés à croquer. Une quantité supérieure, au dé-
triment du xylitol, diminuerait les qualités gustatives du comprimé.

20 La polyvinylpyrrolidone est utilisée à raison d'environ 45 mg, lors de la granulation humide du carbonate de calcium, une partie (20 mg) est mélangée à sec avec le carbonate de calcium, la partie restante (25 mg) est utilisée en solution à 10 % dans de l'eau déminéralisée à froid. Une teneur en polyvinylpyrrolidone inférieure à 40 mg entraîne
25 une trop grande friabilité des grains de carbonate de calcium. Une quantité plus importante n'apporte pas de réels bénéfices.

La quantité d'arôme citron est d'environ 20 mg, il s'agit de la quan-
tité nécessaire pour aromatiser de façon satisfaisante le comprimé. Une faible variation de cette quantité (± 3 mg) ne modifie pratiquement pas
30 le goût final.

La quantité de stéarate de magnésium est d'environ 20 mg. Il s'agit de la quantité nécessaire pour obtenir une lubrification satisfaisante lors de la compression. Une quantité plus faible, environ 15 mg, entraî-
ne un phénomène de grippage, alors qu'une quantité supérieure, 25 mg
35 tend à diminuer la dureté du comprimé et risque de modifier son goût.

Les caractéristiques physiques des éléments de l'association vitamino-calcique de la présente invention vont être indiquées ci-après.

Le carbonate de calcium a un écoulement nul et une densité apparente (g/cm^3) d'environ 1,28 à 1,35 et une humidité résiduelle en pour-cent de 0,1. La vitamine D3 cholécalciférol sous forme d'un concentrat
5 de forme pulvérulente a un écoulement de 6 secondes pour 100 g de poudre, une densité apparente en g/cm^3 de 0,73, une humidité résiduelle en pour-cent de 6,4 et un dosage en UI/g de 100 000.

Le xylitol a un écoulement nul, une densité apparente en g/cm^3
10 d'environ 0,68-0,69, une humidité résiduelle en pour-cent de 0,2 à 0,3.

Le sorbitol a des écoulements dans la gamme de 4 à 5 secondes pour 100 g de poudre, une densité apparente en g/cm^3 de 0,71 à 0,73 et une humidité résiduelle en pour-cent de 0,5 à 0,8.

Les étapes de mise en oeuvre préférées du procédé d'obtention de
15 l'association vitamino-calcique de la présente invention vont maintenant être exposées.

Une granulation humide du carbonate de calcium est tout d'abord effectuée.

Dans cette mise en oeuvre, le carbonate de calcium et la polyvinylpyrrolidone sont tamisés sur un tamiseur vibrant pourvu d'une grille
20 d'ouverture de maille appropriée ; ces poudres sont introduites dans un mélangeur et mélangées peu de temps à une vitesse appropriée. De la solution de polyvinylpyrrolidone est ajoutée par étapes successives. Une granulation est effectuée jusqu'à l'obtention d'une masse humide,
25 permettant une étape de précalibrage suivante.

Une précalibration est effectuée sur un granulateur muni d'une grille d'ouverture de maille appropriée.

Le produit résultant est séché sur un lit d'air fluidisé et laissé à refroidir.

30 La perte de masse à la dessiccation est déterminée et une calibration sur une grille d'ouverture de maille appropriée est effectuée.

Parallèlement, la vitamine D3 est prémélangée et, après un tamisage, elle est mélangée avec du sorbitol dans un mélangeur pendant une durée appropriée et à une vitesse de rotation convenable.

35 On réalise ensuite le mélange avec les autres constituants en tamis-

sant du xylitol, du sorbitol et l'arôme sur un tamis vibrant équipé d'une grille à ouverture de mailles appropriée. On mélange ces trois constituants avec le prémélange de vitamine D3-sorbitol dans un mélangeur à une vitesse appropriée. On introduit ensuite le carbonate de calcium granulé et on le mélange pendant la durée requise à la vitesse appropriée.

Le stéarate de magnésium est tamisé sur un tamis vibrant muni d'une grille d'ouverture de maille appropriée puis l'ensemble est mélangé dans un mélangeur.

L'ensemble ci-dessus peut être ensuite comprimé sur une presse à comprimer en contrôlant régulièrement l'uniformité de la masse et la résistance à la rupture. Les durées de mélange, les vitesses de rotation et les dimensions des tamis sont classiques et sont bien connues de l'homme du métier.

Ainsi, la présente invention permet d'obtenir une association vitamino-calcique contenant 500 mg de calcium élémentaire et 4 mg de vitamine D3 par prise, association qui est notamment sous la forme d'un comprimé à croquer qui est d'un goût agréable et d'une dureté adaptée aux patients.

Plus particulièrement, à titre d'exemple non limitatif, les doses qui seront généralement utilisées se situeront dans les gammes suivantes : calcium sous forme élémentaire, environ 500 mg à environ 1500 mg ; vitamine D ou mélange de vitamines D, environ 3,5 mg à environ 12 mg. Une telle association vitamino-calcique, notamment sous forme de comprimés, ne contient ni sucre ni sodium.

Cependant, d'autres formes galéniques sont possibles.

On peut ainsi réaliser un comprimé sécable (à avaler) de formule suivante, pour un comprimé de 1,60 g :

Carbonate de calcium	1,250 g
Vitamine D3	0,004 g
Cellulose microcristalline	0,236 g
Polyvinylpyrrolidone	0,040 g
Stéarate de magnésium	0,020 g

De façon générale, pour la mise en oeuvre de comprimés du type à croquer ou à sucer on utilisera du carbonate de calcium. D'autres sels tels que le triphosphate de calcium peuvent être utilisés, mais leur absorption par l'organisme est moindre, ce qui conduit à adapter les quantités en conséquence (pour une même quantité de calcium élémentaire absorbé, il faut environ 1,2 g de triphosphate de calcium pour 1 g de carbonate de calcium).

10

15

20

25

30

35

REVENDICATIONS

1. Association thérapeutique vitamino-calcique sous forme galénique unitaire de comprimés, comprenant comme principes actifs associés du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, caractérisée en ce qu'elle renferme, en outre, au moins un liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins un diluant, au moins un liant et au moins un lubrifiant, l'un au moins dudit diluant et dudit liant étant un édulcorant.
2. Association selon la revendication 1, où le rapport du calcium sous forme élémentaire à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, est compris entre 1 et 1,5.
3. Association selon la revendication 2, où le rapport du calcium sous forme élémentaire à la vitamine D, exprimé en mg de Ca élément par UI de vitamine D, est compris entre 1,2 et 1,3.
4. Association selon la revendication 1, où le calcium sous forme élémentaire provient d'un sel de calcium choisi parmi le carbonate de calcium, le pidolate de calcium, le lactate de calcium, le citrate de calcium, le gluconate de calcium, le chlorure de calcium, le glucoheptonate de calcium, le glycérophosphate de calcium et le phosphate de calcium.
5. Association selon la revendication 1, où la vitamine D est choisie parmi la vitamine D2 ou ergocalciférol, la vitamine D3 ou cholécalférol ou un mélange de celles-ci.
6. Association selon la revendication 1, où le comprimé appartient au groupe comprenant les comprimés à croquer, les comprimés sécables, les comprimés à sucer, les comprimés à mâcher, les comprimés dispersibles et les comprimés pour suspension buvable.
7. Association selon la revendication 1, où l'un au moins dudit diluant édulcorant et dudit liant édulcorant est un agent de saveur pro-

pre à améliorer les caractéristiques gustatives de l'association.

8. Association selon la revendication 7, où l'un au moins dudit diluant édulcorant et dudit liant édulcorant est un polyol.

5

9. Association selon la revendication 8, où le polyol est choisi parmi le mannitol, le sorbitol, le xylitol et le maltitol.

10. Association selon la revendication 1, où le liant à sec et en milieu humide est choisi parmi une cellulose, la maltodextrine et la polyvinylpyrrolidone.

11. Association selon la revendication 1, où le lubrifiant est choisi parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de coton hydrogénée et le béhénate de glycérol.

12. Association selon la revendication 1, renfermant en outre un agent aromatisant.

13. Association selon la revendication 1, renfermant en outre un acidifiant.

14. Association selon la revendication 1, renfermant en outre un édulcorant supplémentaire choisi parmi le saccharinate de sodium, le cyclamate de sodium et l'aspartame.

15. Association selon la revendication 3, de formule générale :

	Calcium (carbonate de)	1 250 mg
	(Quantité correspondant à calcium élément	500 mg)
30	Cholécalciférol	4 mg *
	Xylitol	661 mg
	Sorbitol	500 mg
	Polyvinylpyrrolidone	45 mg
	Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
35	Stéarate de magnésium	20 mg

(* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g),
ladite formule correspondant à un comprimé terminé à 2 500 mg.

16. Procédé d'obtention d'une association thérapeutique vitamino-
5 calcique sous forme galénique unitaire de comprimés comprenant comme principes actifs associés du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, caractérisé en ce qu'il consiste :
- (a) à granuler le calcium sous forme élémentaire avec un liant à sec et en milieu humide ;
 - 10 (b) à prémélanger la vitamine D avec un liant édulcorant dans une étape séparée ;
 - (c) à mélanger dans une autre étape séparée un diluant édulcorant, un liant édulcorant supplémentaire et un arôme avec les produits des étapes (a) et (b) tout en ajoutant un lubrifiant ;
 - 15 (d) à comprimer éventuellement le mélange sur presse rotative.

17. L'utilisation de l'association thérapeutique vitamino-calcique de l'une des revendications 1 à 15 pour combattre l'ostéoporose.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In: International Application No.

PCT/FR 95/01053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 413 828 (TEIJIN LIMITED) 27 February 1991 see claims 1-7 see page 2, line 11 - line 19 see page 5, line 5 - line 29 -----	1,4-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 1995

Date of mailing of the international search report

17. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-413828	27-02-91	JP-A-	2229115	11-09-90
		CA-A-	2027592	02-09-90
		WO-A-	9009796	07-09-90
		KR-B-	9310621	02-11-93
		US-A-	5158944	27-10-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No
PCT/FR 95/01053

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP,A,0 413 828 (TEIJIN LIMITED) 27 Février 1991 voir revendications 1-7 voir page 2, ligne 11 - ligne 19 voir page 5, ligne 5 - ligne 29 -----	1,4-17

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17.11.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
EP-A-413828	27-02-91	JP-A- 2229115	11-09-90
		CA-A- 2027592	02-09-90
		WO-A- 9009796	07-09-90
		KR-B- 9310621	02-11-93
		US-A- 5158944	27-10-92
